

Maja Vuksan

# **Inhalacijska primjena lijekova u pedijatriji**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova 2, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, a izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marija Juga.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Mariju Jugu na stručnoj pomoći, savjetima i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Ovim putem želim se također zahvaliti i svim svojim kolegama, prijateljima te svojoj obitelji. Posebna zahvala roditeljima koji su sa svojom podrškom i ljubavlju uvijek bili uz mene.

## SADRŽAJ

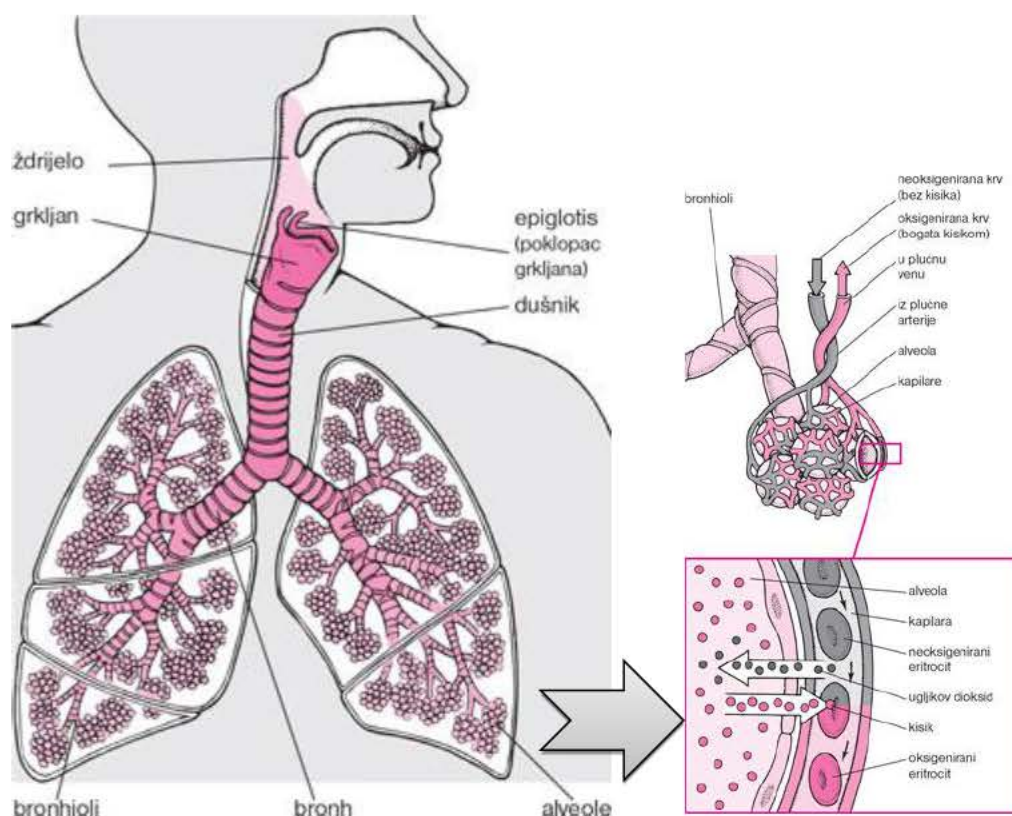
1. UVOD .....	1
1.1. Građa dišnog sustava .....	1
1.2. Inhalacijska primjena lijekova .....	2
1.3. Dostava lijeka u dišni sustav .....	3
1.4. Pedijatrijska populacija .....	5
1.5. Epidemiologija respiratornih bolesti .....	6
1.5.1. Astma .....	6
1.5.2. Cistična fibroza .....	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	8
3. MARTERIJALI I METODE .....	9
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	10
4.1. UREĐAJI ZA INHALACIJU .....	10
4.1.1. Stlačeni inhalat.....	10
4.1.2. Prašak inhalata .....	11
4.1.3. Atomizatori .....	12
4.2. NASTAVCI KOJI OLAKŠAVAJU UDISANJE LIJEKA KOD DJECE .....	13
4.2.1. Maska za lice .....	14
4.2.2. Nastavak za usta (usnik) .....	14
4.2.3. Komora za inhalaciju.....	15
4.2.4. Nosna kanila .....	15
4.2.5. Tehnika raspršivanja .....	16
4.2.6. Usporedba sučelja u primjeni lijekova.....	16
4.3. IZBOR INHALATORA OVISNO O DOBI DJETETA .....	17
4.4. POMOĆNE TVARI U INHALACIJSKIM FORMULACIJAMA.....	18
4.4.1. Karakteristike pomoćnih tvari .....	19
4.4.1.1. Laktoza i drugi šećeri .....	20
4.4.1.2. Lipidi .....	20
4.4.1.3. Aminokiseline .....	21
4.4.1.4. Surfaktanti .....	22
4.4.1.5. Promotori apsorpcije .....	22
4.4.1.6. Biorazgradljivi polimeri .....	23
4.5. NOVI OBLICI ZA DOSTAVU LIJEKA U PLUĆA .....	24

4.5.1. Čvrste lipidne nanočestice i mikročestice .....	24
4.5.2. Liposomi .....	25
4.5.3. Pulmosfere .....	27
5. ZAKLJUČCI .....	31
6. LITERATURA .....	32
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	34
7.1. SAŽETAK .....	34
7.2. SUMMARY .....	35

# 1. UVOD

## 1.1. GRAĐA DIŠNOG SUSTAVA

Dišni sustav (Slika 1.) dijelimo na provodne dišne putove i središnji dišni organ-pluća, a priključeni su i mišići prsnog koša i ošit. Dišni putovi počinju nosnom šupljinom iz koje zrak prolazi kroz ždrijelo pa se nastavlja u grkljan, dušnik i dušnice s ograncima koje dovode zrak do alveola (Keros, 1999).



Slika 1. Građa i funkcija dišnog sustava (www.msd-prirucnici.placebo.hr ).

Pluća sadrže 5 režnjeva, desno krilo ima 3, a lijevo 2 režnja. Pluća se sastoje od primarnih i sekundarnih dušnica, sitnijih ogranaka dišnih puteva, alveola te krvnih žila i limfnog tkiva. Sadrže više od 300 milijuna alveola, svaka od njih je povezana s kapilarama, stvarajući tako kapilarnu mrežu s više od 280 milijardi kapilara, što čini površinu od gotovo 70 m<sup>2</sup>. Udaljenost između alveole i kapilare je mala, oko 0,5 μm, te je iznimno malo sučelje između krvi i plina što olakšava izmjenu plinova koja se odvija difuzijom. Alveole su obložene

slojem alveolarne tekućine i sluzi sastavljene od fosfolipida i površinskih proteina. Fosfolipidi smanjuju površinsku napetost i potrebni su za pravilnu izmjenu plinova. Distalni dijelovi dišnog sustava okruženi su makrofazima, fibroblastima, te živcima i limfnim žilama (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Temeljna funkcija dišnog sustava jest uspostava disanja koje djeluje na unos kisika u tijelo, uklanjanje ugljikova dioksida iz tijela, uspostava acidobazne ravnoteže i regulacija tjelesne temperature ([www.zzjzpgz.hr](http://www.zzjzpgz.hr)).

## 1.2. INHALACIJSKA PRIMJENA LIJEKOVA

Ovaj put primjene lijekova pruža mnogo prednosti nad oralnom primjenom. Velika površina pluća i dobra prokrvljenost pluća omogućava brzu apsorpciju lijeka, (Ozeki i Tagami, 2014) pri čemu se izbjegava metabolička razgradnja lijeka tijekom prvog prolaska kroz jetru (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

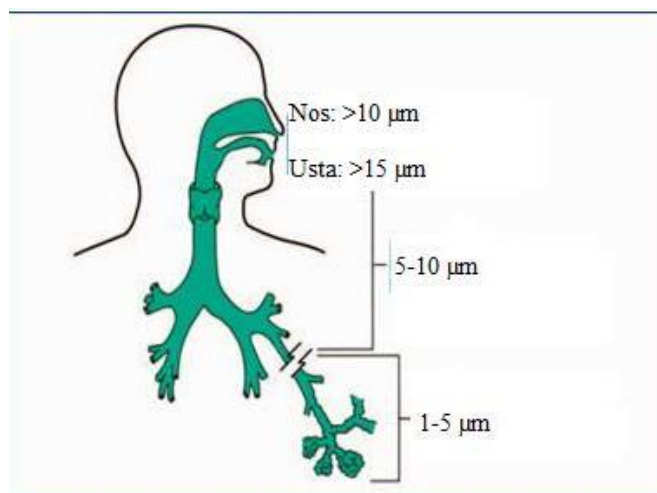
Inhalacijska primjena lijekova omogućava izravnu dostavu lijeka u pluća što je povezano s primjenom manjih doza lijekova, čime se smanjuje učestalost nuspojava. Prednosti i nedostaci inhalacijske primjene lijekova pregledno su prikazane u Tablici 1.

Tablica 1. Prednosti i nedostaci inhalacijske primjene lijekova (Hess i sur., 2007).

PREDNOSTI	NEDOSTACI
Primjena manjih doza lijeka u usporedbi sa sistemskom primjenom (npr. kod oralne primjene salbutamola koriste se doze od 2 do 4 mg, dok je kod inhalacijske primjene doza 0.2 mg(primjena stlačenog inhalata))	Mali postotak doze lijeka dođe do ciljnog organa-pluća
Brz nastup djelovanja lijeka (npr. inhalacijski primijenjen slabutamol djeluje za 5 minuta dok oralno primijenjen djeluje za 30ak minuta)	Značajke poput disanja i pravilnog načina upotrebe uređaja utječu na dostavu lijeka u pluća i njegovu bioraspoloživost
Lijek je dostavljen direktno u pluća, s minimalnim sistemskim izlaganjem	Javljaju se poteškoće kod koordinacije pritiska i udaha pri upotrebi stlačenog inhalata
Terapija je bezbolna i relativno ugodna	Nedostatak znanja (bolesnika ali i medicinskog osoblja) o pravilnom korištenju inhalatora i ispravljanju pogrešaka pri korištenju
Manje izražene nuspojave u usporedbi sa sistemskom primjenom (injekcija, oralno)	Velik broj različitih komercijalno dostupnih inhalacijskih uređaja stvara nedoumice kod pacijenata i medicinskog osoblja

### 1.3. DOSTAVA LIJEKA U DIŠNI SUSTAV

Razlikujemo tri mehanizma kojima se čestice aerosola odlažu u dišnom sustavu: pasivno odlaganje, sedimentaciju i difuziju (Tablica 2.). Bitnu ulogu u odlaganju aerosola u pluća imaju veličina čestica, zajedno s brzinom čestica i vremenom taloženja. Čestice veće od 10  $\mu\text{m}$  se filtriraju u nosu i/ili nazofarinksu, čestice veličine 5-10  $\mu\text{m}$  dolaze do dušnika a čestice veličine 1-5  $\mu\text{m}$  se odlažu u pluća (Slika 2.). Čestice aerosola manje od 1  $\mu\text{m}$  se ne zadržavaju u plućima. Ovi podaci pokazuju da je veličina čestica lijeka od 1-5  $\mu\text{m}$  najpogodnija za dostavu u pluća (Hess i sur., 2007).



Slika 2. Utjecaj srednjeg aerodinamičnog promjera čestica aerosola na dišnom sustavu (Hess, 2007).

Čestice aerosola prolaze velikom brzinom kroz ždrijelo i gornje dišne putove, te zbog djelovanja centrifugalne sile udaraju u stjenke dišnog sustava i talože se u dušniku. Ovaj mehanizam je uočen kod praška inhalata i stlačenog inhalata za čestice veće od 5  $\mu\text{m}$ . Kod praška inhalata snaga udisaja bolesnika ima značajan učinak na taloženje čestica. Kod nedovoljne snage udisaja dolazi do taloženja lijeka u gornjim dišnim putevima zbog mase čestica i inercijskih sila (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Gravitacija utječe na brzinu sedimentacije čestica. Čestice s dovoljno velikom masom i veličinom između 1 i 5  $\mu\text{m}$  talože se u donjim dijelovima dišnog sustava, gdje je sedimentacija polagana i odvija se dulje vrijeme. Prema tome, na sedimentaciju utječe brzina disanja, a sporo disanje osigurava dovoljno vremena za taloženje (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Osim sudara i sedimentacije, difuzija ima važnu ulogu na odlaganje lijeka u alveolama, jer utječe na gibanje surfaktanta i tako uzrokuje gibanje čestica. Također, i koncentracijski gradijent utječe na gibanje čestica (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).



Tablica 2. Odnos dijelova respiratornog sustava, veličine čestica i mehanizma odlaganja čestica (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Mjesto taloženja	Veličina čestica	Mehanizam
Primarne dušnice	5-10 $\mu\text{m}$	Sudaranje
Sekundarne dušnice	1-5 $\mu\text{m}$	Pasivno odlaganje
Bronhi	1-3 $\mu\text{m}$	Sedimentacija
Alveole	0,5-1 $\mu\text{m}$	Difuzija

#### 1.4. PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

Klasifikacija pedijatrijske populacije po dobi može se napraviti na više načina. U ovom radu dan je prikaz prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (Tablica 3.), a postoje i klasifikacije prema Agenciji za hranu i lijekove i Europskoj agenciji za lijekove (Kwok i Chan, 2014).

Tablica 3. Klasifikacija pedijatrijske populacije po dobi (Kwok i Chan, 2014).

Nedonoščad do 38. Tjedna	<38 tjedana
Nedonoščad nakon 38. Tjedna	>38 tjedana
Novorođenčad	0-30 dana
Dojenče	1 mjesec-2 godine
Malo dijete	2-6 godina
Školsko dijete	6-12 godina
Adolescent	12-18 Godina

## 1.5. EPIDEMIOLOGIJA RESPIRATORNIH BOLESTI

### 1.5.1. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva. Manifestira se pojavom simptoma koji su prisutni stalno ili se pojavljuju periodički. Najčešći simptomi su suhi kašalj, osjećaj nedostatka zraka i pritisak u prsnom košu ([www.astma.hr](http://www.astma.hr)). U posljednjih desetak godina prevalencija astme se značajno povećala te i dalje raste. Pri tome su prisutne velike razlike ovisno o životu u različitim dijelovima svijeta. U visoko razvijenim zemljama s visokom stopom prevalencije astme u zadnjih desetak godina dolazi do stagnacije razvoja astme u starijoj populaciji dok je učestalost te bolesti dišnog sustava u dječjoj dobi značajno porasla. U zapadnom svijetu jedno od troje djece je alergično, dok će 30-50% njih razviti astmu. Rast broja oboljelih je izraženiji u mnogobrojnim, ekonomski slabije razvijenim zemljama, a kao posljedica toga javlja se sve manja razlika u distribuciji bolesti globalno. Broj oboljelih od astme raste u Africi, Latinskoj Americi i dijelovima Azije (Bulat-Kardum, 2013).

U Americi je od 2001. Do 2010. godine učestalost astme porasla sa 7.3% na 8.4%, te se procjenjuje da oko 26 milijuna ljudi ima tu bolest, od toga 19 milijuna odraslih i 5 milijuna djece. Europska agencija za alergologiju i kliničku imunologiju procjenjuje da 7% Europljana boluje od astme te da će tokom sljedećih 10 godina udio oboljelih porasti do 12%. Također je zabilježeno da u Europi broj oboljelih opada od sjeverozapada prema istoku što je proporcionalno sa socioekonomskim statusom stanovnika (Bulat-Kardum, 2013).

Viša prevalencija bolesti se pojavljuje kod određenih demografskih skupina ljudi, a to su djeca u dobi do 17.-te godine života, žene, crnci, osobe miješanih rasa i osobe iz siromašnih obitelji (Bulat-Kardum, 2013).

U Hrvatskoj su nakon 2000. godine provedena opsežna istraživanja među školskom djecom. Prema ostvarenim rezultatima Hrvatska pripada zemljama s umjerenom učestalošću bolesti. Astma je najučestalija u Požeško–slavonskoj županiji s 14.3% oboljele djece, dok je najmanje oboljele djece u Međimurskoj županiji s 5.1% oboljele djece (Bulat-Kardum, 2013).

### 1.5.2. Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) je najčešća nasljedna bolest u Europskoj populaciji koja značajno skraćuje životni vijek oboljelih. Drugi naziv za bolest je mukoviscidoza koji slikovito opisuje posljedice bolesti- gustu i žilavu sluz u dišnim putovima i drugim zahvaćenim organima.

Klinička slika cistične fibroze je posljedica promjena u radu žlijezdi s vanjskim izlučivanjem zbog čega su oštećeni mnogi organi, a najviše dišni, probavni i reproduktivni sustav. U Europi cistična fibroza pogađa jedno od 2500 do 3500 živorođene djece, te prema tome proizlazi da svaka 25. do 35. osoba u Hrvatskoj nosi gen za tu bolest. Navedeno upućuje da je u Hrvatskoj oko 180.000 nosioca gena, a vjerojatnost da se te dvije osobe imaju djecu je 1:625. No neće svi njihovi potomci imati CF, već da bi se rodilo dijete s CF ono mora od svakog roditelja naslijediti po jedan „bolesni“ CF gen. Stoga djeca roditelja nosioca gena mogu biti posve zdrava, imati CF ili i sami biti nosioci gena ([www.cisticna-fibroza.hr](http://www.cisticna-fibroza.hr)).

U Hrvatskoj je zabilježen manji postotak oboljelih od očekivanog s obzirom na raširenost bolesti u zemljama našeg okruženja. Početkom tisućljeća znalo se za svega stotinjak pacijenata što se povezuje s činjenicom da lakši oblici često nisu bili dijagnosticirani, odnosno mnogima se pogrešno ili kasno dijagnosticira bolest ([www.cisticna-fibroza.hr](http://www.cisticna-fibroza.hr)).

Prema dostupnim podacima američkog registra oboljelih od cistične fibroze većina bolesnika doživi oko 35 godina, iako postoje i mnogo stariji bolesnici. Očekuje se da će bolesnici rođeni devedesetih godina prošlog stoljeća živjeti preko 40 godina ([www.cisticna-fibroza.hr](http://www.cisticna-fibroza.hr)).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Inhalacijska primjena lijekova se intenzivno istražuje, a dostupni podaci pokazuju značajne prednosti tog puta primjene kod respiratornih bolesti kao što je astma, kronična opstruktiva bolest pluća (KOPB) i cistična fibroza. U novije se vrijeme istražuje mogućnost pulmonarne primjene lijekova kod dijabetesa. Usprkos relativno velikom broju lijekova na tržištu teško ih je prilagoditi za primjenu bolesnicima svih dobnih skupina.

Cilj ovog diplomskog rada je detaljno istražiti literaturno dostupne podatke, prikazati najnovija saznanja o inhalacijskoj primjeni lijekova u dječjoj dobi kao posebnoj skupini bolesnika, te prikazati pozitivne i negativne strane tog načina primjene lijekova. U tu svrhu opisat će se anatomija i fiziologija dišnog sustava i opći zahtjevi za dostavu lijeka do mjesta djelovanja, farmakokinetika i farmakodinamika dječje populacije ovisno o dobi. Također, pregledno će se prikazati komercijalno dostupni uređaji za inhalacijsku primjenu lijekova i pomoćna oprema koja djeci omogućava lakšu primjenu lijeka zbog njihove ograničene inspiracijske mogućnosti. Posebna pažnja će se posvetiti pomoćnim sredstvima koja se primjenjuju u izradi inhalacijskih oblika lijekova te prikazu novih oblika za inhalacijsku primjenu, koji su kratko vrijeme na tržištu ili su u fazi registracije.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Tijekom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (Science Direct, PubMed), znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom. Više od 90% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određenu cjelinu ovog rada.

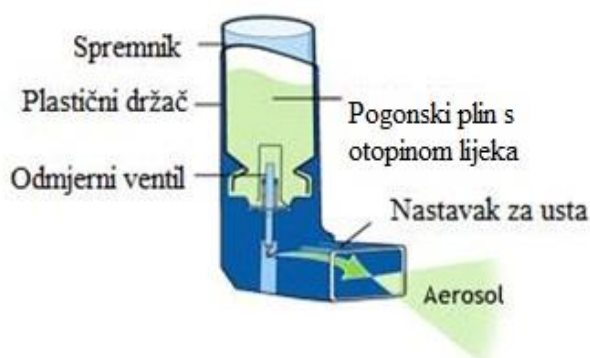
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. UREĐAJI ZA INHALACIJU

#### 4.1.1. Stlačeni inhalat

Stlačeni inhalat (Slika 3.) je najčešće korišteni uređaj za inhalaciju u svijetu. Riječ je o uređaju koji zahtjeva koordinaciju pritiska i udaha kako bi se pravilno primijenila doza lijeka. U novije vrijeme su dostupni uređaji koji se aktiviraju udahom. Oba uređaja se sastoje od spremnika koji sadrži ljekovitu tvar, pogonski plin, otapalo, pomoćne tvari, odmjerni ventil i brizgalicu koja odgovara nastavku za usta (Fink, 2012).

Aktivacija stlačenog inhalata dovodi do otpuštanja određenog volumena tvari iz spremnika, koji je emitiran relativno velikom brzinom. Učinkovita dostava oslobođene doze lijeka primjenom stlačenog inhalata zahtjeva polagan, duboki udah te koordinaciju pritiska i udaha. U suprotnom aktivacijom stlačenog inhalata prije ili nakon udaha značajno se smanjuje količina udahnute ljekovite tvari. S druge strane, uporaba udahom aktiviranog stlačenog inhalata uklanja potrebu koordinacije udaha i pritiska, ali zahtjeva veću snagu i duljinu udaha što kod dojenčadi i djece ne možemo očekivati (Fink, 2012). Prikaz prednosti i nedostataka primjene stlačenog inhalata dan je u Tablici 4.



Slika 3. Stlačeni pripravak za udisanje s odmjerenim dozama (prilagođeno prema: [www.asthma.ca](http://www.asthma.ca)).

Tablica 4. Prikaz prednosti i nedostataka primjene stlačenog inhalata (Hess i sur., 2007).

<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI</b>
Prenosiv	Koordinacija pritiska i udaha teško ostvariva kod velikog broja bolesnika
Kratko vrijeme primjene	Ispravne značajke inhalacije (spori udah cijelim plućnim kapacitetom) i zadržavanje daha može biti problematično za pacijente
Prikladan za veliki broj upotreba	Nema brojača doza
	Velika učestalost sudara u ždrijelu
	Nesposobnost protresivanja može mijenjati dozu lijeka
	Fiksne koncentracije lijeka Može se primjenjivati kod ograničenog broja lijekova

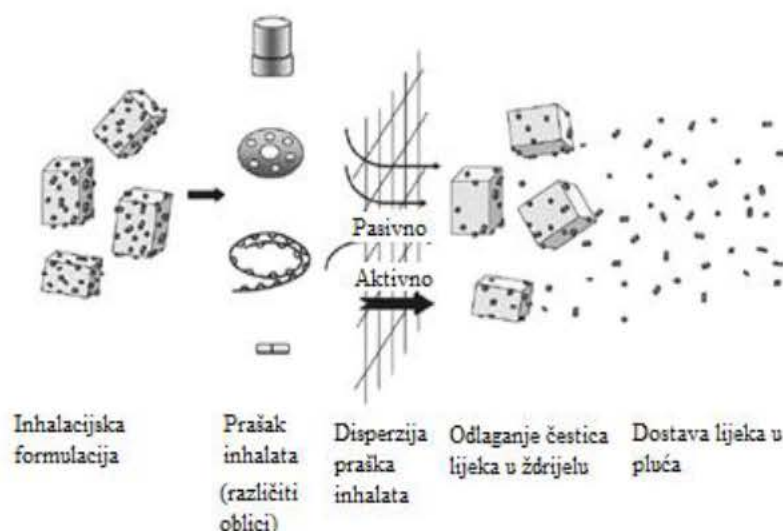
#### 4.1.2. Prašak inhalata

Prašak inhalata je uređaj koji zahtjeva pacijentov napor tijekom udaha kako bi došlo do deagregacije praška za inhalaciju, (Kwok i Chan, 2014) te kako bi se on otpustio iz spremnika (Slika 4.). Inspiracijska mogućnost pacijenta omogućava raspršivanje suhih čestica te njihovo udisanje. Pacijenti s nedovoljnom snagom udaha (<40-60 L/min) te djeca mlađa od 4. godine nisu u mogućnosti koristiti prašak inhalata (Fink, 2012). Prednosti i mane primjene praška inhalata prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Prednosti i mane primjene praška inhalata (Hess i sur., 2007).

<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI</b>
Veličina	Ovisan o snazi udaha bolesnika
Ugrađen brojač doza	Osjetljivost na vlagu
Ne sadrži pogonski plin	Može se primjenjivati kod ograničenog broja lijekovitih tvari
Aktivacija udahom	





Slika 4. Prikaz otpuštanja lijekovite tvari iz inhalacijske formulacije, praška inhalata (prilagođeno prema: Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.1.3. Atomizatori

Atomizator pretvara otopinu ili suspenziju u aerosol s česticama pogodne veličine za dostavu lijeka u donji dio respiratornog sustava (Hess i sur., 2007). To je najčešće korišten inhalacijski uređaj u dječjoj populaciji jer omogućava udisanje aerosola prirodnim ritmom disanja bez potrebe za koordinacijom (Kwok i Chan, 2014). Prednosti i nedostaci primjene atomizatora prikazane se u Tablici 6.

Tablica 6. Prednosti i mane primjene atomizatora (Hess i sur., 2007).

PREDNOSTI	NEDOSTACI
Mogućnost raspršivanja otopine i suspenzije lijekova	Dugo vrijeme primjene
Primjena prirodnim ritmom disanja	Veličina uređaja
Indiciran za primjenu kod djece, starijih osoba, rastresenih osoba	Potreba je električna energija za rad
Koncentracije lijeka se mogu prilagođavati	Moguće zagađenje uređaja zbog neprikladnog čišćenja



Razlikujemo tri vrste atomizatora: atomizator s mlaznicom, ultrazvučni atomizator i MESH ultrazvučni atomizator.

Atomizator s mlaznicom kao pokretač sadrži komprimirani plin koji stvara negativni tlak te prevodi otopinu u aerosol (Hess i sur., 2007).

Ultrazvučni atomizator koristi električnu energiju koju pretvara u visoku frekvenciju ultrazvučnih valova. Uređaj koristi kristale koji u električnom polju vibriraju na frekvenciji ultrazvučnih valova te tu pojavu nazivamo piazoelektrični efekt. Valovi preneseni na površinu otopine stvaraju aerosol. Potencijalni problem ovih atomizatora je razgradnja ljekovite tvari djelovanjem ultrazvučnih valova (Hess i sur., 2007).

MESH ultrazvučni atomizator sadrži mrežu ili ploču s više otvora pomoću koje proizvodi aerosol. Piazoelektrični kristal koji vibrira na visokim frekvencijama uzrokuje deformacije perforirane ploče što protiskuje otopinu lijeka kroz otvore na ploči i tako stvara aerosol. (Hess i sur., 2007).

## 4.2. NASTAVCI KOJI OLAKŠAVAJU UDISANJE LIJEKA KOD DJECE

Komercijalno dostupni uređaji za inhalacijsku primjenu lijekova prikladni su za korištenje kod većine pacijenata, ali osobe kao što su mala djeca, pogotovo dojenčad mogu imati poteškoća kod primjene. Zbog anatomskih i fizioloških ograničenja ne može se postići dostatna dostava aerosola (Rubin i Williams, 2014). Na odlaganje čestica u respiratornom sustavu kod djece utječe velik broj parametara: velik jezik u odnosu na veličinu usne šupljine, disanje isključivo na nos, uzak promjer dišnih puteva, manji broj alveola koje su većeg promjera u odnosu na one kod odraslih osoba, veća frekvencija disanja, manji udisajni volumen, nemogućnost zadržavanja daha i koordinacije udisaja te visok protok zraka kod uznemirene djece te one koja plaču (Rubin, 2010).

Kako bi bila omogućena primjena lijekova u pluća kod djece koriste se različiti pomoćni uređaji: maska za lice, nastavak za usta (usnik), komora, nosna kanila te tehnika raspršivanja (eng. *blow by*). U nastavku će biti opisani nastavci koji omogućuju primjenu aerosola kod djece (Ari i Fink, 2011).

#### 4.2.1. Maska za lice

Maska za lice (Slika 5.) prekriva nos i lice te usmjerava aerosol, na mjestu se održava pomoću elastične trake koja ide oko glave ili leđa. Maske mogu biti otvorene ili zatvorene. Otvorene maske imaju otvore izložene atmosferi dok zatvorene imaju jednosmjerne ventile koji održavaju višu koncentraciju aerosola za inhalaciju (Ari i Fink, 2011).



Slika 5. Prikaz maske za lice, pomoćnog uređaja koji omogućuje inhalacijsku primjenu kod djece ([www.flexicare.com](http://www.flexicare.com)).

#### 4.2.2. Nastavak za usta (usnik)

Nastavak za usta (Slika 6.) je cilindrična cijev različitih oblika, duljine i promjera koja se proteže između usana tako da emitirani aerosol može proći između zubi, jezika i doći do ždrijela djeteta (Ari i Fink, 2011).



Slika 6. Prikaz nastavka za usta (Hess i sur., 2007).

#### 4.2.3. Komora za inhalaciju

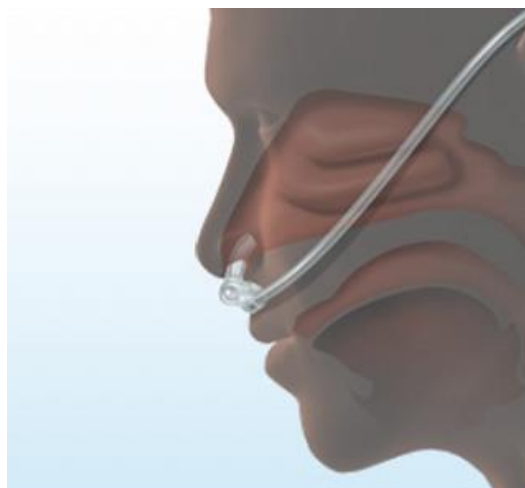
Komora za inhalaciju (Slika 7.) je kućište koje prekriva glavu i vrat dojenčeta ili malog djeteta. Prikuplja emitirani aerosol kako bi bio dostupan za udisanje i izolira ga od okolnog zraka. Komora je korisna kod pacijenata između 0 i 4 godina i kod starijih pacijenata koji ne mogu koordinirati udah i pritisak. (Ari i Fink, 2011).



Slika 7. Prikaz komore za inhalacijsku primjenu lijekova ([www.medicalexpo.com](http://www.medicalexpo.com)).

#### 4.2.4. Nosna kanila

Nosna kanila (Slika 8.) je cjevčica koja omogućuje prolaz aerosola kroz dvije male cijevi koje su umetnute u nosnicama i omogućuju prolaz inhalata kroz nazofarinks do donjeg dijela dišnog sustava (Ari i Fink, 2011).



Slika 8. Prikaz nosne kanile([www.medline.com](http://www.medline.com)).

#### 4.2.5. Tehnika raspršivanja

To je tehnika u kojoj je emitirani aerosol usmjeren iz atomizatora u blizini nosa ili usta dojenčeta ili malog djeteta bez upotrebe maske. Aerosol je emitiran s udaljenosti od 1 do 30 cm između raspršivača i djetetova lica (Ari i Fink, 2011).

#### 4.2.6. Usporedba sučelja u primjeni lijekova

Usnik i maska su pomoćna sredstva koja omogućuju dostavu lijeka kod djece starije od 3 godine (Ari i Fink, 2011). Neke studije pokazuju da se primjenom usnika postiže dostava veće doze lijeka u pluća pedijatrijskih bolesnika, u odnosu na onu ostvarenu primjenom maske (Nikander i sur., 2000). Druge studije izvještavaju da je inhalacijska primjena atomiziranog budenozida pomoću maske za lice jednako učinkovita kao i upotreba usnika kod male djece s astmom (Mellon i sur., 2000). Nadalje, važno je uočiti dolazi li do odlaganja lijeka na licu ili u očima jer ono može uzrokovati nuspojave. Osim toga mala djeca mogu odbiti upotrebu maske za lice ako su bolesna ili ako ih to iritira. Svakako, uloga roditelja je značajna, jer osim znanja o pravilnom načinu primjene lijeka, umirivanjem i ohrabrivanjem djeteta mogu značajno pridonijeti uspješnosti terapije. Kod usporedbe maske i usnika nema kliničkih dokaza za preferencijalnu primjenu jednog, već se preporuča upotreba sučelja koje dijete izabere (Ari i Fink, 2011).

Tehnika raspršivanjem u blizini lica je primjenjiva kod djece koja plaču ili kod nesuradljive djece koja pružaju otpor kod upotrebe maske za lice, iako je u više studija dokazano da je taj način primjene manje učinkovit u odnosu na masku za lice (Ari i Fink, 2011). Također, povećanje udaljenosti između lica djeteta i uređaja za inhalaciju smanjuje učinkovitost primjene (Rubin, 2007). Zbog toga se ovaj način primjene aerosola ne preferira. S druge strane, kod upotrebe maske važan faktor su konture maske jer i mali razmak (oko 0,5 cm) između lica i maske dovodi do gubitaka lijeka te posljedičnog smanjenja učinkovitosti inhalacije i do 50% (Ari i Fink, 2011).

Kod upotrebe komore i maske za lice nema značajne razlike što se tiče učinkovitosti odlaganja aerosola i kliničkih dokaza učinkovitosti. Što se tiče dostave lijeka komore i maske su vrlo slične ali roditelji preferiraju komoru jer je dojenčad bolje prihvaća (Ari i Fink, 2011).

### 4.3. IZBOR INHALATORA OVISNO O DOBI DJETETA

Razvojem djeteta tijekom djetinjstva dolazi do značajnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova kod djece. To utječe na efikasnost, sigurnost primjene lijeka te omjer koristi i rizika kod izbora lijekova. Kod djece postoje razlike u učinkovitosti dostave lijeka do pluća. U pravilu, što su djeca mlađa, manja je količina lijeka dostavljena do ciljnog organa. Djeca, posebno dojenčad se razlikuju od odraslih osoba po anatomskim i fiziološkim faktorima a izbor uređaja za inhalaciju također ima veliki utjecaj na učinkovitost dostave lijeka, ali i odlaganje u gornjim dijelovima dišnog sustava. Kod mlađe djece količina lijeka koja se odlaže u ždrijelu je veća nego kod odraslih pacijenata, a lijek koji se odloži u ždrijelu gutanjem odlazi u probavni trakt te je podložan sistemskoj apsorpciji. Značajan dio doze se metabolizira tijekom prvog prolaska kroz jetru što značajno umanjuje njegovu bioraspoloživost. Istovremeno, povećana je učestalost nuspojava zbog neselektivne primjene lijekova (Ahrens, 2005).

Primjena nekih lijekova u liječenju astme, kao što su kortikosteroidi, može imati neželjen utjecaj na razvoj djece zbog razlike u farmakodinamici organizma, te može doći do stanjivanja kože i smanjenja gustoće kostiju te zatvaranje epifiznih hrskavica što se kod djece očituje kao zaostajanje u rastu (Ahrens, 2005).

Zbog nedostatka dokaza o sigurnosti i učinkovitosti primjene mnogih lijekova u pedijatriji, liječnici su kod velikog broja djece prisiljeni samostalno odlučivati o primjeni lijeka bez odgovarajućih dokaza o dobrobiti i riziku primjene lijeka u odgovarajućoj skupini bolesnika. Pri tome postoji opasnost da se primjenom lijeka ugrozi razvoj djeteta. Kod inhalacijske primjene lijekova se javlja problem nemogućnosti primjene praška inhalata i stlačenog inhalata s odmjerenim dozama bez prikladnih nastavaka do 4 godine života. Za tu skupinu bolesnika na raspolaganju je samo mogućnost primjene lijeka pomoću atomizatora. Kod djece od 13 godina i starije postoji mogućnost primjene svih inhalacijskih uređaja, a oni su ujedno i dio dječje populacije kod koje je farmakokinetika i farmakodinamika lijeka najbližnja odraslima (Ahrens, 2005). Smjernice za odabir uređaja za inhalaciju i odgovarajućih pomagala prikazan je u Tablici 7.

Tablica 7. Prikladnost uređaja za inhalaciju i pomagala za pedijatrijske bolesnike različite dobi (Ari i Fink, 2011).

	<b>Od rođenja do 4 godine</b>	<b>4-5 godina</b>	<b>6-12 godina</b>	<b>13 godina i stariji</b>
<b>Uređaj za inhalaciju</b>	Atomizator ili stlačeni inhalat s komorom ili maskom za lice	Atomizator, stlačeni inhalat s komorom, prašak inhalata ili udahom koordiniran stlačeni inhalat (od 5 godina)	Atomizator, stlačeni inhalat s komorom, prašak inhalata, udahom koordiniran stlačeni inhalat ili udahom koordiniran atomizator	Svi uređaji
<b>Pomagalo</b>	Maska za lice, komora, nosna kanila	Maska za lice ili usnik	Maska za lice ili usnik	Maska za lice ili usnik

#### 4.4. POMOĆNE TVARI U INHALACIJSKIM FORMULACIJAMA

Pomoćne tvari se koriste kako bi se povećala fizička i kemijska stabilnost lijekovitih tvari. Naime, pomoćne tvari se dodaju formulaciji kako bi se poboljšala njena svojstva i olakšala sama primjena. Pomoćne tvari ne posjeduju terapijsku učinkovitost ali mogu značajno utjecati na dostavu ili stupanj učinkovitosti lijeka (Pilcer i Amighi, 2010).

Agencija za hranu i lijekove dala je popis pomoćnih tvari koje su prepoznate kao sigurne te je njihova primjena odobrena za inhalacijsku dostavu lijeka do pluća. Lista pomoćnih tvari koje su sigurne za primjenu u inhalacijskim formulacijama je ograničena. Zbog toga se zadnjih godina intenzivno istražuju nove pomoćne tvari s posebnim osvrtom na njihovu učinkovitost i sigurnost primjene (Pilcer i Amighi, 2010).

Preporuke kod izbora pomoćnih tvari ovise o duljini primjene formulacije koja sadrži tu pomoćnu tvar, a temelje se na nekliničkim ispitivanjima koja uključuju karakterizaciju toksičnih učinaka na ciljne organe, odnos primijenjene doze i toksičnog učinka, te povezanost izloženosti organizma pomoćnim tvarima i neželjenih učinaka (Pilcer i Amighi, 2010).

Kod ispitivanja novih pomoćnih tvari određuje se farmakološka aktivnost upotrebom standardnih testova opisanih u ICH smjernicama, izvode se i ispitivanja akutne toksičnosti na

jednom glodavcu i jednom sisavcu koji ne pripada rodu glodavaca. Pri tome, određivanje letalne doze koja ubija 50% životinja ( $LD_{50}$ ) nije obvezno. Nadalje, potrebno je odrediti apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju pomoćne tvari, a uz sve navedeno utvrđuje se teratogenost, mogućnost reproduktivne toksičnosti uključujući potencijalni učinak na plodnost i rani embrionalni razvoj. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti se izvode na 2 životinje (glodavac i sisavac koji ne pripada rodu glodavaca), a ispitivanje mora biti usmjereno na prenatalni i postnatalni razvoj uključujući i funkciju reproduktivnog sustava. Kod dugotrajne primjene preporučeno je ponavljati toksikološke studije na glodavcu, a značajni dio ispitivanja uključuje kompletne kliničke, patološke, histopatološke, toksokinetičke studije i studije kronične toksičnosti na sisavcu koji ne pripada rodu glodavaca (FDA, 2005).

#### 4.4.1. Karakteristike pomoćnih tvari

Pomoćne tvari koje se koriste u oblikovanju lijekova za udisanje mogu potencijalno oštetiti pluća. Stoga se velika važnost daje karakteristikama primijenjenih pomoćnih tvari u inhalacijskim formulacijama (Pilcer i Amighi, 2010).

Pomoćne tvari poput polisorbata, sorbitol trioleata i oleinske kiseline se koriste kod pripravaka koji se primjenjuju pomoću atomizatora ili kao stlačeni inhalat, no zbog niskog tališta i polučvrste konzistencije pri sobnoj temperaturi nisu pogodne za razvoj praška inhalata. Polimeri poput metilceluloze i krosppovidona ili anionskih surfaktanata se ne mogu koristiti u inhalacijskim oblicima jer se nakon odlaganja u pluća ne mogu razgraditi te djeluju nadražujuće, što nije slučaj kod oralne primjene tih tvari (Pilcer i Amighi, 2010).

Popis potencijalnih pomoćnih tvari za primjenu u pluća je ograničen na spojeve koji su biorazgradivi ili mogu biti lako metabolizirani i uklonjeni iz pluća. Čestice koje se talože na stjenke gornjih dišnih puteva mogu biti uklonjene djelovanjem mukocilijarnog aparata, koji ih pomiče prema ždrijelu te se mogu iskašljati ili progutati. Čestice se iz organizma uklanjaju tijekom 24-48 sati ovisno o broju cilija i frekvenciji njihova rada, a u dušnicama i alveolama se uklanjaju direktnom apsorpcijom kroz epitelne stanice ili djelovanjem alveolarnih makrofaga (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.4.1.1. Laktoza i drugi šećeri

Laktoza je najčešće korištena pomoćna tvar u prašku inhalata. Sigurna je za primjenu, kemijski stabilna, lako je nabavljiva i nije skupa. Primjenom različitih tehnologija moguće je prirediti cijeli niz polimorfnih oblika laktoze različitih fizičko-kemijskih svojstava (Pilcer i Amighi, 2010).

Studije o sigurnosti upotrebe laktoze u inhalacijskim formulacijama kod ljudi nisu pokazale nikakve štetne učinke na pluća. Veličina čestica laktoze u preparatima veća je od 5 $\mu$ m, te se veliki dio laktoze odlaže u ustima i grlu gdje se hidrolizira bakterijskim enzimima iz ljudske sline, dok se progutana laktoza metabolizira djelovanjem crijevnih enzima. Čestice koje dođu do pluća se brzo apsorbiraju i metaboliziraju, te izluče urinom. Štoviše, za razliku od oralne primjene visokih koncentracija laktoze, inhalacijska primjena zbog ograničene količine (<25 mg) ne predstavlja problem ni osobama s netolerancijom na laktozu (Pilcer i Amighi, 2010).

Kristalni oblik laktoze ima bitnu ulogu jer o tome ovisi količina površinske energije, dok se kod amorfnih oblika laktoze stvaraju jake adhezivne veze s česticama lijeka, te uzrokuju manju učinkovitost u dostavi ljekovite tvari u pluća.  $\alpha$ -Laktoza monohidrat je najkorišteniji oblik laktoze u prašcima inhalata. Međutim, laktoza je reducirajući šećer i može reagirati s lijekovima kao što su formoterol, peptidi i proteini (Pilcer i Amighi, 2010).

Od ostalih šećera kao potencijalni nosači čestica u prašku inhalata korišteni su manitol, glukoza monohidrat, trehaloza, dekstroza, maltoza, sorbitol, maltitol i ksilitol. Neki od njih poput glukoze i manitola se koriste u komercijalnim proizvodima. Najveći problem vezan uz njihovu primjenu je u osjetljivosti na vlagu zbog higroskopskih svojstava koja su naročito izražena kod sorbitola, maltitola i ksilitola (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.4.1.2. Lipidi

Lipidi su sastavni dio surfaktanta pluća koji sadrži oko 90% lipida i 10% proteina. Lipidi plućnog surfaktanta u strukturi sadrže neobično visoki udio zasićenih masnih kiselina. Prevladava dipalmitoilfosfatidilkolin koji čini 40% surfaktanta, koji značajno pridonosi svojstvima plućnog surfaktanta. Prisutni su i fosfatidilglicerol (~10%), fosfatidilinozitol (~2%), fosfatidiletanolamin (~3%) te sfingomijelin (~2.5%). Također, prisutna je i manja količina neutralnih lipida među kojima prevladava kolesterol i pruža mu jedinstvena svojstva (Pilcer i Amighi, 2010).



Lipidi utječu na svojstva ljekovite tvari tako što povećaju deaglomeraciju praška inhalata i utječu na taloženje čestica u pluća, te omogućuju kontrolirano oslobađanje inhalacijski primijenjene terapije. Štoviše, lipidi su pomoćne tvari prvog izbora jer su sastavni dio plućnog surfaktanta te ih je lako metabolizirati i izlučiti iz organizma (Pilcer i Amighi, 2010).

Liposomi su najbolje istraženi sustav za kontroliranu dostavu lijeka do pluća koji sadrži lipide. Riječ je o fosfolipidnim vezikulama koje sadrže fosfatidilkolin i distearilfosfatidilkolin. Liposomi produljuju vrijeme zadržavanja lijeka u plućima i smanjuju toksičnost inhalacijski primijenjenog lijeka. Na brzinu oslobađanja lijeka iz liposoma i njegovu apsorpciju utječe lipidni sastav liposoma i njihova veličina. Na primjer, prisutnost kolesterola i fosfolipida produljuju vrijeme zadržavanja terbutalina u plućima, smanjuje permeabilnost membrana *in vivo* te štiti liposome od destabilizacije (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.4.1.3. Aminokiseline

Aminokiseline poput glicina, alanina, leucina i izoleucina se koriste kao pomoćne tvari u oblicima za primjenu lijeka u pluća. Dokazano je da aminokiseline smanjuju higroskopnost i utječu na površinska svojstva čestica, te štite proteine u formulaciji od termičkog stresa i denaturacije. Aminokiseline poput histidina, leucina, glicina i arginina korišteni su kao krioprotektant za peptide i proteine kao što je faktor VIII, humani hormon rasta, interleukin 2 i humani antiinterleukin 8 monoklonsko protutijelo, povećavajući stabilnost tijekom liofilizacije i smanjujući agregaciju peptida i proteina. Histidin i glicin su korišteni kao puferi u formulacijama s proteinima kao što su humani hormon rasta i antitijela (Pilcer i Amighi, 2010).

Ispitivanja su pokazala da dodatak leucina značajno poboljšava svojstva raspršivanja različitih formulacija. U koncentraciji od 10-20% u etanolnoj ili vodenoj otopini osušenoj raspršivanjem leucin daje najbolja svojstva raspršivanja prašcima koji sadrže peptide ili natrijev kromoglikat. Nadalje, dodatak leucina smanjuje stvaranje kohezivnih veza između čestica ljekovite tvari i omogućuje nastajanje manjih čestica tijekom procesa atomizacije (Pilcer i Amighi, 2010).

Usprkos brojnim istraživanjima upotrebe aminokiselina kao pomoćnih tvari, još uvijek ima malo dostupnih podataka o lokalnoj toksičnosti te sistemske apsorpciji nakon inhalacijske primjene (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.5.1.4. Surfactanti

Surfactanti poput polisorbata ili estera sorbitola su korišteni u inhalacijskim formulacijama za atomizatore i stlačene inhalate, no u prašku inhalata se ne koriste jer imaju nisku točku tališta i jer se nalaze u tekućem ili polutekućem agregatnom stanju (Pilcer i Amighi, 2010).

Jedna od najvećih prednosti upotrebe malih količina surfaktanta je stvaranje visoke koncentracije lijeka na mjestu djelovanja uz minimalni potencijalni toksični učinak na pluća (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.4.1.5. Promotori apsorpcije

Razvijeni su mnogi učinkoviti promotori apsorpcije proteina i peptida s ciljem postizanja njihove sistemske dostave putem pluća. No, njihova primjena bi mogla rezultirati ireverzibilnim promjenama na alveolarnom epitelu te tako povećati osjetljivost pluća na egzogene alergene i udahnute čestice. Stoga je kod pulmonalne primjene promotora apsorpcije potrebno voditi računa o njihovoj potencijalnoj kroničnoj toksičnosti (Pilcer i Amighi, 2010).

Najčešće primjenjivani promotori apsorpcije su ciklodekstrini, predstavljeni kao nosioci mnogih pozitivnih svojstava u inhalacijskoj primjeni lijekova kao što je povećanje topljivosti u vodi, te utjecaj na sistemsku apsorpciju i bioraspoloživost lijeka (Pilcer i Amighi, 2010).

Primjena ciklodekstrina u oblicima za pulmonarnu primjenu omogućuje mnoge prednosti, uključujući poboljšanje topljivosti lijekova u vodi, te poboljšavanje sistemske apsorpcije i bioraspoloživosti lijekova primijenjenih u pluća. Ciklodekstrini uklapaju hidrofobne molekule (ili samo hidrofobne dijelove molekula) u apolarnu centralnu šupljinu te tako stvaranjem inkluzijskih kompleksa mijenjaju svojstva lijekova za udisanje. Ciklodekstrini se primjenjuju u razvoju oblika s kontroliranim oslobađanjem lijekova ili kao pomoćne tvari u suvremenim oblicima, kao što su liposomi, mikrosfere i nanočestice. Istraživanja ukazuju da ciklodekstrini djeluju kao promotori sistemske apsorpcije pulmonalno primijenjenih oblika, uključujući hormon rasta, inzulin, ciklosporin A i sl. Učinak ciklodekstrina na metaboličku aktivnost i permeabilnost stanica dišnog sustava ovisi o primijenjenoj koncentraciji te vrsti ciklodekstrina, kao i stupnju supstitucije. U koncentracijama od 1 mM ciklodekstrini ne utječu na varijabilnost stanica, dok pri višim koncentracijama taj učinak ovisi o vrsti ciklodekstrina. S obzirom na lokalnu toksičnost, hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin i  $\gamma$ -ciklodekstrin su

najprihvatljiviji, dok je metilirani  $\beta$ -ciklodekstrin najmanje prikladan za pulmonalnu primjenu (Pilcer i Amighi, 2010).

Osim ciklodekstrina, kao promotori pulmonalne apsorpcije ispitivani su inhibitori proteaze u koje ubrajamo nafamostat i bacitracin, no učinak je manje izražen u odnosu na ostale promotore apsorpcije. Površinski aktivne tvari, u koje se ubrajaju soli žučnih kiselina, poput natrijevih soli kolata, deoksikolat, gliokolat, djeluju povećavajući transcelularni transport lijeka mijenjanjem fluidnosti staničnih membrana. Upotrebljavaju se i kationski polisaharidi poput kitozana i trimetilkitozana. Naime, ispitivanja su pokazala da pomoćne tvari koje su djelotvorne kao promotori apsorpcije mogu poboljšati i svojstva aerosola utjecajem na morfologiju, površinu čestica te tako povećati njihovo odlaganje u pluća (Pilcer i Amighi, 2010).

Mnogi od ovih promotora apsorpcije su se pokazali kao djelotvorni, no s obzirom na toksičnost, niti jedan nema idealna svojstva. No primijenjeni u niskim koncentracijama mogu pridonijeti pulmonalnoj apsorpciji proteina i peptida (Pilcer i Amighi, 2010).

#### 4.4.1.6. Biorazgradljivi polimeri

Razvijen je i ispitan veliki broj različitih nosača lijekova s kontroliranim oslobađanjem lijeka u plućima, uključujući polimerne mikročestice. Pri tome valja voditi računa o biorazgradljivosti korištenih polimera, budući da to određuje klirens, odnosno nakupljanje materijala u plućima nakon primjene. Generalno govoreći, uporaba biorazgradljivih polimera se ne preporuča. Također, valja voditi računa o potencijalnom toksičnom učinku razgradnih produkata. Razvijene su različite biorazgradljive mikrosfere načinjene od prirodnih ili sintetskih polimera (npr. kopolimer mliječne i glikolne kiseline, PLGA) za različite načine primjene s ciljem ciljanog i/ili produženog oslobađanja lijeka. PLGA imaju potencijal za pulmonalnu primjenu različitih lijekova, uključujući antiasmatike, antibiotike te peptide i proteine. U usporedbi s liposomima, biorazgradljive mikrosfere su stabilnije *in vitro* i *in vivo*, te zahvaljujući tome mogu osigurati sporije oslobađanje lijeka kroz duži vremenski period, nego je to moguće postići pulmonalnom primjenom liposoma. Također, bolja stabilnost biorazgradljivih mikrosfera osigurava lakše oblikovanje odgovarajućeg oblika za pulmonarnu primjenu. Međutim, zbog izuzetno spore biorazgradnje, PLGA nije prikladna za pulmonalnu primjenu, naročito ako je potrebna učestala primjena lijeka. Neka ispitivanja pokazuju da

nakon pulmonalne primjene PLGA čestica dolazi do značajnog povećanja produkcije inflamatornih citokina IL-8, što ukazuje na imunogeni učinak ovog polimera. Također, produkti biorazgradnje su mliječna i glikolna kiselina, koje mogu iritirati tkivo pluća te također uzrokovati razgradnju primijenjenih molekula lijeka, naročito u slučaju DNK, proteina i peptida (Pilcer i Amighi, 2010).

## 4.5. NOVI OBLICI ZA DOSTAVU LIJEKA U PLUĆA

### 4.5.1. Čvrste lipidne nanočestice i mikročestice

Nanočestice se dugo vremena proučavaju kao oblik za dostavu lijeka u pluća. Čvrste lipidne nanočestice se sastoje od fizioloških lipida, prvenstveno triglicerida i fosfolipida, te su kao takvi sustavi idealni za liofilne lijekove, koji imaju slabu topljivost u vodenim sustavima. Inhalacijska formulacija nanočestica je izrađena od fizioloških komponenata te je manje toksična i stoga pogodnija za inhalacijsku primjenu (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

U studijama su čvrste lipidne mikročestice s dodatkom kvercitina ispitane za potencijalni terapijski sustav za liječenje astme, budući da flavonoid kvercetin posjeduje antioksidativna i protuupalna svojstva. Čvrste lipidne mikročestice s dodatkom kvercitina sadrže gliceril trimiristat i lecitin iz soje te imaju prihvatljivi srednji aerodinamični promjer čestica.

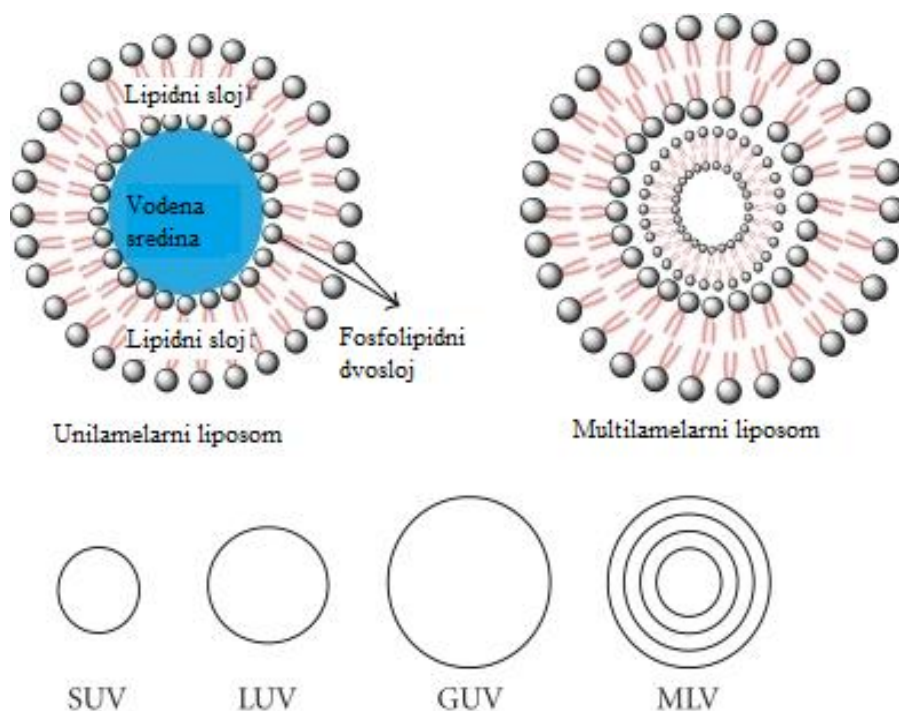
Nanočestice ostaju stabilne nakon primjene atomizatorom te se prvenstveno odlažu u dubljim dijelovima dišnog sustava. Nadalje, studije pokazuju da bi i čvrste lipidne nanočestice s kurkuminom mogle biti prikladan terapijski sustav za liječenje astme. U *in vivo* ispitivanjima astma je inducirana ovalbuminom te je uočeno da primjenom čvrstih lipidnih nanočestica dolazi do značajnog pada razine citokina u organizmu, u odnosu na skupinu koja nije tretirana čvrstim lipidnim česticama s kurkuminom. Također, primjenom navedenih mikročestica uočeno je sprječavanje nastanka hiperodgovora organizma i smanjenje infiltracije upalnih stanica, te smanjenje ekspresije citokina (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Čvrste lipidne nanočestice s amikacinom koje su sadržavale kolesterol pripremljene su postupkom homogenizacije pod visokim tlakom, te se ispitala njihova distribucija u tkivima nakon inhalacijske primjene. Za tu svrhu, amikacin je obilježen radioaktivnim izotopom tehnecija. U *in vivo* ispitivanju, pokusne životinje (glodavci) su podijeljeni u dvoje skupine: jedna je primala čvrste lipidne nanočestice s amikacinom, a druga placebo. Čvrste lipidne nanočestice s amikacinom su primjenjene intravenski i pulmonalno. Pulmonalnom primjenom

ostvareno je duže zadržavanje amikacina u plućima, a koncentracije lijeka u bubrezima su bile značajno niže nego u plućima (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

#### 4.5.2. Liposomi

Liposomi (Slika 9.) su sferične fosfolipidne tvorevine u kojima je unutarnja, vodena faza obavijena s jednom ili više koncentričnih fosfolipidnih membrana. Promjer im varira od 20 nm do 10  $\mu$ m. Koriste se kao nosači lijekova koji zahvaljujući svojoj strukturi mogu uklapati lijekove različitih fizikalno-kemijskih svojstava, kao i makromolekule kao što su proteini (Vanić, 2012).



Slika 9. Prikaz liposoma. S obzirom na broj fosfolipidnih dvosloja, razlikujemo unilamelarne i multilamelarne liposome, MLV. Unilamelarni liposomi se dijele prema veličini na male unilamelarne liposome, SUV veličine 20-200 nm, velike unilamelarne liposome, LUV, veličine 200 nm- 1 $\mu$ m i gigantske unilamelarne liposome, GUV, veće od 1 $\mu$ m (prilagođeno prema: Mishra i sur.,2011).

Liposomi su izrazito prikladni za primjenu lijeka u pluća jer su građeni od fosfolipida koji su sastavni dio endogene sluzi koja obavlja alveole. Pripremljeni su korištenjem fosfolipida i kolesterola te imaju svojstva postupnog oslobađanja lijeka što omogućuje maksimalan učinak lijeka kroz dulje vremensko razdoblje (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Nedostatak većine postojećih inhalacijskih lijekova je kratko trajanje kliničkog učinka, što zahtijeva učestalu primjenu lijeka, najmanje dva puta dnevno, što smanjuje suradljivost pacijenata u provođenju terapije. Lijekovi s postupnim oslobađanjem aktivne tvari omogućuju smanjenje učestalosti primjene što je prikladan način doziranja pogotovo kod kroničnih bolesti kao što je astma. Stoga je prednost primijene liposoma osim smanjenja učestalosti doziranja, porast učinkovitosti lijekova koji se brzo izlučuju i produljenje vremena u kojem lijek djeluje na infekciju (Pilcer i Amighi, 2010).

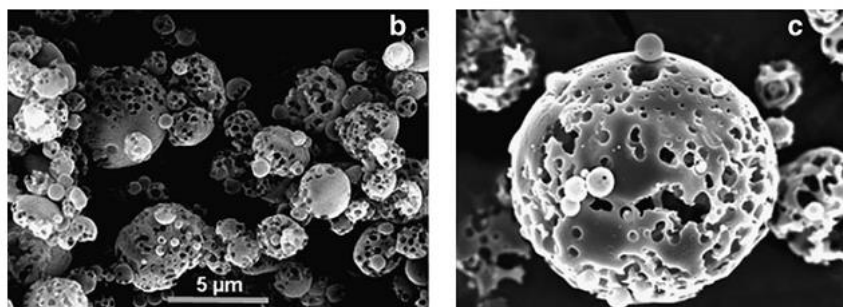
1990.-ih godina je registriran jedan od prvih liposomskih preparata, sadržavao je goveđi surfaktant (Alveofact®) a koristio se za liječenje sindroma akutnog respiratornog distresa kod dojenčadi (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Trenutno se provode klinička ispitivanja dva liposomalna proizvoda, a to su Arikace® (amikacin, Insmad, Monmouth Junction, NJ, USA) i Pulmaquin™ (ciprofloksacin, Aradigm Corp., Hayward, CA, USA), koji su indicirani za liječenje plućnih infekcija (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014). Arikace® je liposomski preparat amikacina načinjen od dipalmitoilfosfatidilkolina i kolesterola, i trenutno traje druga faza kliničkih ispitivanja za liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata koji boluju od cistične fibroze. U nedavno provedenom dvostruko slijepom istraživanju, koje je uključivalo 105 pacijenata dokazano je značajno poboljšanje funkcije pluća i smanjenje gustoće bakterije *Pseudomonas aeruginosa* u iskašljanom sadržaju u skupini bolesnika koji su uzimali amikacin za razliku od skupine koja je primala placebo (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

Pulmaquin™ su liposomi ciprofloksacina pripremljeni korištenjem fosfolipida i kolesterola, a razvijeni su u svrhu liječenja plućnih infekcija. Srednja veličina čestica iznosi 350 nm, a postignuta je visoka učinkovitost uklapanja lijeka od 93%. *In vitro* studije oslobađanja ciprofloksacina su pokazale značajnije oslobađanje lijeka u simuliranoj plućnoj tekućini, dok je ono u fiziološkoj otopini bilo neznatno. *In vivo* ispitivanja na štakorima pokazala su veću terapijsku učinkovitost ciprofloksacina uklopljenog u liposome u usporedbi s otopinom ciprofloksacina. (Paranjpe i Müller-Goymann, 2014).

#### 4.5.3. Pulmosfere

Tehnologija bazirana na Pulmosferama (Slika 10.) je najprije razvijena s ciljem liječenja pneumonija kod bolesnika na respiratoru s parcijalnom ventilacijom tekućine. Ove porozne mikročestice su razvijene kako bi se stabilizirala suspenzija lijeka u fluoriranom mediju za ventilaciju tekućinom. Tijekom daljnjeg razvoja, ova tehnologija je primijenjena za stabilizaciju suspenzija lijeka u hidrofluoroalkanskim pogonskim plinovima, te u konačnici za primjenu prašaka inhalata. Pulmosfere su multifunkcionalna platforma za pulmonarnu dostavu različitih lijekova. Do danas, njihova učinkovitost je potvrđena u 18 kliničkih istraživanja. U tijeku je 6 različitih lijekova u drugoj fazi ili višim fazama kliničkih ispitivanja, koja uključuju 3 antiinfektivna lijeka. Tobramicin i ciprofloksacin za liječenje kronične upale pluća uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod bolesnika oboljelih od cistične fibroze te amfotericin B za liječenje invazivnog oblika pulmonalne aspergiloze kod imunokompromitiranih bolesnika (Geller i sur., 2011).



Slika 10. Mikrografije Pulmosfera s tobramicinom koje su pripremljene postupkom sušenja raspršivanjem (Geller i sur., 2011).

Konvencionalan način oblikovanja prašaka inhalata uključuje mljevenje komponenata (eng. *top-down*) pri čemu nastaje prašak sa srednjim aerodinamičkim promjerom u rasponu od 1 do 5 µm, koji je pogodan za primjenu u pluća. Tijekom mljevenja nastaju čestice širokog raspona veličina čestica, a pri tome nije moguće utjecati na njihovu morfologiju. Čestice uglavnom imaju glatke plohe te posljedično veliku površinu na kojoj mogu ostvariti kontakt sa susjednim česticama, pri čemu nastaje izrazito kohezivan prašak. Zbog toga se sitne čestice lijeka miješaju s krupnim česticama nosača, najčešće laktoze, u masenom omjeru 1:65 s

ciljem poboljšanja svojstava tečenja i fluidizacije. Pri tome dolazi do čvrstog prijanjanja čestica lijeka na nosač, što uzrokuje relativno niski postotak doze lijeka od 10-30% koja se učinkovito dostavi u pluća. Zbog toga je primjerice kod aminoglikozidnih antibiotika potrebno 15-32 udisaja mikroniziranog praška kako bi se u pluća dostavila terapijska doza lijeka (Geller i sur., 2011).

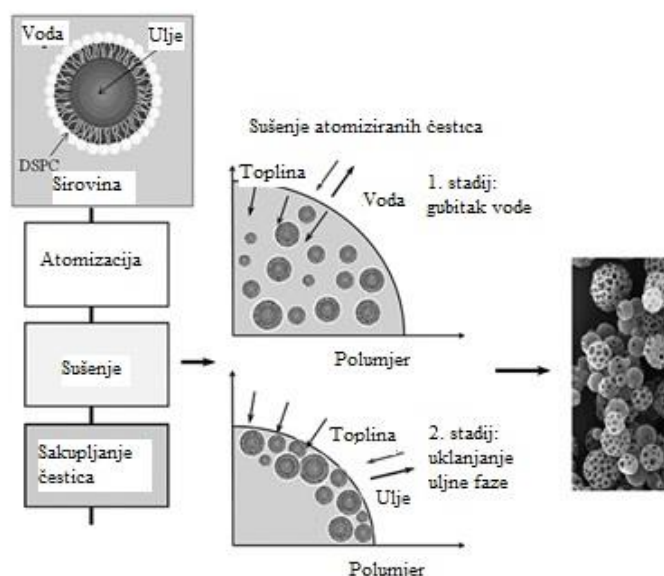
Pulmosfere se pripremaju tehnologijom sušenja raspršivanjem otopine lijeka (eng. *bottom-up*), koja omogućuje preciznu kontrolu veličine i distribucije veličina čestica, kao i moduliranje njihove poroznosti, gustoće i površinske energije, koje imaju značajan utjecaj na disperzibilnost i svojstva tečenja praška. Pri tome, moguće je ostvariti visoko uklapanje lijeka, od 90 do 95%. Smanjenje kohezivnih sila među česticama praška, naročito kod čestica s poroznom površinom, rezultira značajnim rastom učinkovitosti dostave u pluća, koja može iznositi i do 60% primijenjene doze lijeka. Na taj je način moguće osigurati dostavu terapijskih doza antibiotika u svega nekoliko udisaja. Pri tome, značajno su manje varijacije u dozi lijeka koja se dostavi u pluća. Kod Pulmosfera ono iznosi od 10-20%, dok kod primjene mikroniziranih prašaka vezanih na čestice laktoze ono iznosi od 30-50%. Također, dostava poroznih čestica ne ovisi toliko o udisajnom kapacitetu bolesnika, što dodatno pridonosi smanjenju varijabilnosti dostavljene doze lijeka (Geller i sur., 2011).

Na tržištu su dostupni pripravci za inhalacijsku primjenu antibiotika primjenom različitih inhalatora, no ti pripravci se uglavnom moraju rekonstituirati neposredno prije primjene te tako povećavaju trajanje i kompleksnost same primjene lijeka. Također, nakon primjene lijeka je potrebno očistiti uređaj kako bi se spriječila njegova bakteriološka kontaminacija te se osigurao ispravan rad. Taj proces također zahtjeva vrijeme. Osim vremenskog opterećenja, atomizatori su neprikladni za prenošenje, bučni te zahtijevaju dostupnost električne energije. Sve to ograničava njihovu primjenjivost. Mogućnost dostave terapijskih doza antibiotika u pluća primjenom prenosivog inhalatora u relativno kratkom vremenu predstavljala bi značajan napredak u terapiji te tako osigurala bolju suradljivost bolesnika u provođenju terapije, kao i bolje ishode liječenja. Primjenom tehnologije bazirane na Pulmosferama moguće je u jednom udisaju primijeniti relativno visoke doze lijeka, od oko 25 mg (Geller i sur., 2011).

Pulmosfere se pripremaju tehnologijom sušenja raspršivanjem emulzije, a proces uključuje pripremu submikronske emulzije, njenu atomizaciju u struji zagrijanog plina, sušenje te sakupljanje nastalih poroznih čestica (Slika 11). Emulzija za raspršivanje priprema se homogenizacijom pod visokim tlakom, a sastoji se od kapljica uljne faze (Perflubron) dispergirane u vodenoj fazi. Kapljice ulja stabilizira fosfolipid distearilfosfatidilkolin (DSPC).



Ljekovita tvar tobramicin i pomoćna tvar kalcijev klorid otopljene su u vodenoj fazi emulzije. Emulzija se atomizira u struji zagrijanog zraka. Isparavanje otapala potiče migraciju kapljica uljne faze prema površini raspršenih kapljica, pa uslijed toga dolazi do nagomilavanja DSPC na površini čestica. Daljnjim sušenjem taloži se kalcijev klorid, koji stvara koru na površini čestica. Nakon toga isparava Perflubron, stvarajući pore u česticama. Nastali suhi prašak odvaja se od struje zagrijanog zraka u ciklonu. Zahvaljujući brzom sušenju koje traje svega nekoliko milisekundi, lijek je u amorfnom stanju. DSPC i kalcijev klorid su fiziološki prisutni u plućima, dok se Perflubron se u potpunosti uklanja tijekom procesa sušenja raspršivanjem, što osigurava biokompatibilnost i dobru podnošljivost ovog pripravka (Geller i sur., 2011).



Slika 11. Shematski prikaz tehnološkog postupka pripreme PulmoSphera™ (prilagođeno prema: Geller i sur., 2011).

Nastale čestice su sferičnog oblika, srednjeg geometrijskog promjera od 1.7 do 2.7  $\mu\text{m}$ , te pokazuju usku distribuciju veličina čestica, što nije slučaj kod mikroniziranih prašaka. Izrazito su porozne, sa spužvastom strukturom. Zbog izražene poroznosti, srednji aerodinamički promjer im iznosi oko 4  $\mu\text{m}$ , što je idealno za učinkovitu dostavu u pluća. Sferičan oblik i naglašena poroznost smanjuje površinu kontakta između susjednih čestica, smanjujući njihovu aglomeraciju. Iako emulzija za raspršivanje sadrži 14% DSPC, tijekom procesa

sušenja dolazi do njegovog koncentriranja na površini čestica, gdje je zastupljen u koncentraciji od oko 90%. Nakupljanje DSPC na površini čestica je ključno za snižavanje površinske energije čestica, tako dodatno smanjujući kohezivne sile među njima. Zbog toga, Pulmosfere imaju naglašena svojstva tečenja i lako se dispergiraju primjenom prenosivog stlačenog inhalata. Zahvaljujući tim karakteristikama, za njihovu uspješnu primjenu nije nužna velika snaga udaha, a razvijeni su i specijalni tipovi inhalatora koji omogućuju primjenu Pulmosfera kod bolesnika s ograničenim udisajnim kapacitetom i kod djece starije od 6 godina (Geller i sur., 2011).

Osim u pripravcima koji su trenutno u završnoj fazi razvoja, Pulmosfere imaju potencijal primjene i za pulmonalnu dostavu proteina, peptida, antitijela i cjepiva. Osim toga, Pulmosfere se mogu dobro dispergirati u stlačenim hidrofluoroalkanima, stvarajući stabilne suspenzije u pogonskom plinu. To pridonosi ujednačenosti oslobođene doze i njenoj učinkovitijoj dostavi u pluća primjenom stlačenih inhalata formuliranih u obliku suspenzije (Geller i sur., 2011).

## 5. ZAKLJUČCI

Inhalacijski terapijski sustavi mogu se koristiti za liječenje kroničnih respiratornih bolesti, infekcija dišnih puteva ali kao i sistemski način primjene lijeka, kod primjerice šećerne bolesti. Lijek apsorbiran putem dišnog sustava, zaobilazi probavni sustav pa neće doći do metaboličke inaktivacije lijeka u jetri. Time je omogućeno ostvarivanje terapijskog učinka lijeka primjenom značajno nižih doza lijeka nego peroralnom primjenom. Time se smanjuje učestalost nuspojava.

Ograničenja inhalacijske primjene lijekova kod djece su prisutna zbog anatomskih i fizioloških karakteristika. Mogu se zaobići izborom odgovarajućeg inhalacijskog uređaja koji je prilagođen dobi djeteta, te primjenom prikladnih nastavaka poput maski za lice, komora i usnika. Usprkos ograničenjima kod pojedinih dobni skupina pedijatrijskih bolesnika, prednosti inhalacijskih lijekovitih oblika u odnosu na oralnu primjenu za liječenje plućnih infekcija i kroničnih plućnih bolesti su brojne.

Dodavanjem odgovarajućih pomoćnih tvari poput laktoze, lipida, surfaktanata ili aminokiselina postiže se veća stabilnost lijekovite tvari, veća koncentracija lijeka na mjestu djelovanja i poboljšana apsorpcija. Veličina čestica značajno utječe na odlaganje lijeka u dišnom sustavu, pa ju je nužno optimizirati. Također, cilj je primjenom odgovarajućih nosača lijekova poboljšati dostavu lijeka u pluća te produžiti njegovo djelovanje na mjestu primjene. Pulmosfere omogućuju učinkovitiju dostavu visokih doza lijeka u pluća, dok je inhalacijskom primjenom liposoma moguće osigurati kontrolirano oslobađanje lijekovite tvari, pri čemu se smanjuje učestalost doziranja lijeka, postiže bolja bioraspoloživost, bolja suradljivost bolesnika u provođenju terapije i u konačnici bolja učinkovitost liječenja.

Budućnost inhalacijskih terapijskih sustava je u razvoju oblika za bezbolnu primjenu cjepiva, primjenu lijekova proteinske i peptidne strukture, antitijela te za gensku terapiju.

## 6. LITERATURA

- Ahrens RC. The Role of the MDI and DPI in Pediatric Patients: „Children Are Not Just Miniature Adults“. *Respir care*, 2005, 50, 1323-1330.
- Ari A, Fink JB. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy. *Expert Rev Resp Med*, 4, 2011, 561-572.
- Astma Centar, 2007, <http://www.astma.hr/stoJeAstma.aspx>, pristupljeno 18.5.2015.
- Bulat-Kardum LJ. Alergija-moderna epodemija, *Med*, 2013, 22, 75-150.
- Cistična fibroza, 2010, <http://www.cisticna-fibroza.hr/index.php/cisticna-fibroza/>, pristupljeno 31.3.2015.
- CO2 sampling nasal cannulas, <http://www.medline.com/products/respiratory-care/CO2-sampling-nasal-cannulas/>, pristupljeno 8.4.2015.
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*, 2010, 377, 1032-1045.
- FDA. Guidance for Industry, Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Pharmacology/Toxicology , 2005.
- Fink JB. Delivery of Inhaled Drugs for Infants and Small Children: A Commentary on Present and Future Needs. *Clin Ther*, 2012, 34, S36-S45.
- Geller DE, Weers J, Heuerding S. Development of an Inhaled Dry-Powder Formulation of Tobramycin Using PulmoSphere™ Technology. *J Aerosol Med and Pulm Drug Deliv*, 2011, 4, 175-182.
- Hess DR, Myers TR, Rau JL. A guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapist. 2007, 1-41.
- How to Use Your Inhaler, 2015, <http://www.asthma.ca/adults/treatment/meteredDoseInhaler.php>, pristupljeno 23.3.2015.
- Keros P, Pećina M, Ivančić-Košuta M. Temelji anatomije čovjeka. Zagreb, Naprijed, 1999, str. 81.
- Kwok PCL, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory diseases. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 73, 83-88.

- Medium Concentration Masks, 2015, <http://www.flexicare.com/us/products/oxygen--aerosol-therapy/variable-concentration/medium-concentration-masks.aspx>, pristupljeno 8.4.2015.
- MDS, Medicinski priručnik, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova>, pristupljeno 25. 5. 2015.
- Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, Mitra AK. Recent Applications of Liposomes in Ophthalmic Drug Delivery. *J Drug Deliv*, 2011, 1-14.
- Oxygen hoods infant, 2015, <http://www.medicalexpo.com/medical-manufacturer/infant-oxygen-hood-2085.html>, pristupljeno 8.4.2015.
- Ozeki T, Tagami T. Drug/polymer nanoparticles prepared using unique spray nozzles and recent progress of inhaled formulation. *Asian J Pharm Sci*, 2014, 9, 236-243.
- Paranjpe M, Müller-Gaymann CC. Nanoparticle-Mediated Pulmonary Drug Delivery: A Review. *Int J Mol Sci*, 2014, 15, 5852-5873.
- Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*, 2010, 392, 1-19.
- Rubin BK. Air and Soul: The science and Application of Aerosol Therapy. *Respir care*, 2010, 55, 911-921.
- Rubin BK. Bye-bye, blow-by. *Respir Care*, 2007, 52, 981.
- Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol drug delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care*, 2005, 50, 1191-1200.
- Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr Clin North Am*, 2003, 50, 717-731.
- Rubin BK, Williams RW. Emerging aerosol drug delivery strategies: From bench to clinic. *Adv Drug Deliv Revs*, 2014, 75, 141-148.
- Vanić Ž. Liposomi kao nosači lijekova: strukturna svojstva i klasifikacija. *Farm glas*, 2012, 68, 391-400.
- Yang W, Peters JI, Williams RO. Inhaled nanoparticles-A curent review. *Int J Pharm*, 2008, 356, 239-247.

## **7. SAŽETAK/ SUMMARY**

### **7.1. SAŽETAK**

Cilj ovog rada bio je pregledno prikazati mogućnosti koje pruža inhalacijska primjena lijekova u pedijatriji te izdvojiti ograničenja i problematiku vezanu uz inhalacijsku primjenu lijekova. Primjena lijekova udisanjem je otežana kod djece zbog anatomske i fiziološke karakteristike vezane za njihovu dob, ali takva primjena lijekova posjeduje prednosti kao što je mogućnost lokalne i sistemske terapije. Lijek primijenjen udisanjem zaobilazi metaboličku inaktivaciju tijekom prvog prolaska kroz jetru. Najčešće korišteni inhalacijski uređaji su stlačeni inhalati s odmjerenim dozama i prašci inhalata kod osoba koje su ih sposobne ispravno koristiti. Kod djece, osobito dojenčadi se koriste atomizatori jer omogućavaju uzimanje lijeka prirodnim ritmom disanja. Da bi se osigurala dostatna količina lijeka u plućima djece koriste se pomagala koja omogućuju unošenje lijeka u organizam bez potrebe za koordinacijom pokreta i udaha ili ovisnosti o snazi udaha. Izbor pomoćnih tvari ima bitnu ulogu u proizvodnji lijekova za udisanje jer utječe na brzinu oslobađanja ljekovite tvari, učinkovitost pripravka na mjestu djelovanja te potencijalnu toksičnost pulmonalno primijenjenog lijeka. Uspješno komercijalizirani terapijski sustavi za inhalacijsku primjenu dodatno unapređuju terapijsku učinkovitost inhalacijskih lijekova te potiču daljnje usavršavanje postojećih, kao i istraživanje i razvoj novih terapijskih sustava za primjenu u pluća.

## 7.2. SUMMARY

The aim of this thesis was to present possibilities, limitations and problems related to inhalation drug delivery in children population. Drug application could be difficult in pediatric patients because of their anatomic and physiologic limitations, but inhalation delivery has many benefits like as possibility of local and systemic therapy. Pulmonary administration of drugs bypasses the hepatic inactivation during first-pass metabolism in the liver. The most frequently used inhalation devices are pressurized metered dose inhalers and dry powder inhalers. They are used within the population who are capable to use it in correct way. Children population, especially infants use nebulizers commonly because it allows taking the drug by normal breathing patterns. Different interfaces are used to provide inhaled doses of drug in children's population. Selection of excipients has an important role in production of inhalation formulations because they affect the velocity of release, efficacy of drugs and potential toxicity of pulmonary administration. Successfully commercialized inhalation drug devices confirmed their superior performance in respect to traditional oral dosage forms encouraging further research and development of existing and new therapy systems.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### INHALACIJSKA PRIMJENJA LIJEKOVA U PEDIJATRIJI

**Maja Vuksan**

#### SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je pregledno prikazati mogućnosti koje pruža inhalacijska primjena lijekova u pedijatriji te izdvojiti ograničenja i problematiku vezanu uz inhalacijsku primjenu lijekova. Primjena lijekova udisanjem je otežana kod djece zbog anatomskih i fizioloških karakteristika vezanih za njihovu dob, ali takva primjena lijekova posjeduje prednosti kao što je mogućnost lokalne i sistemske terapije. Lijek primijenjen udisanjem zaobilazi metaboličku inaktivaciju tijekom prvog prolaska kroz jetru. Najčešće korišteni inhalacijski uređaji su stlačeni inhalati s odmjeranim dozama i prašci inhalata kod osoba koje su ih sposobne ispravno koristiti. Kod djece, osobito dojenčadi se koriste atomizatori jer omogućavaju uzimanje lijeka prirodnim ritmom disanja. Da bi se osigurala dostatna količina lijeka u plućima djece koriste se pomagala koja omogućuju unošenje lijeka u organizam bez potrebe za koordinacijom pokreta i udaha ili ovisnosti o snazi udaha. Izbor pomoćnih tvari ima bitnu ulogu u proizvodnji lijekova za udisanje jer utječe na brzinu oslobađanja ljekovite tvari, učinkovitost pripravka na mjestu djelovanja te potencijalnu toksičnost pulmonalno primijenjenog lijeka. Uspješno komercijalizirani terapijski sustavi za inhalacijsku primjenu dodatno unapređuju terapijsku učinkovitost inhalacijskih lijekova te potiču daljnje usavršavanje postojećih, kao i istraživanje i razvoj novih terapijskih sustava za primjenu u pluća.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 11 grafičkih prikaza, 7 tablica i 28 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: dišni sustav, inhalacijska primjena lijekova, djeca, inhalacijski oblici lijekova, pomagala u inhalacijskoj primjeni lijekova kod djece, liposomi i Pulmosfere u inhalacijskim oblicima

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Željka Vanić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *znanstveni novak- postdoktorand Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2015.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmaceutics Technology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PULMONARY DRUG DELIVERY FOR CHILDREN POPULATION

**Maja Vuksan**

#### SUMMARY

The aim of this thesis was to present possibilities, limitations and problems related to inhalation drug delivery in children population. Drug application could be difficult in pediatric patients because of their anatomic and physiologic limitations, but inhalation delivery offers many benefits such as possibility of local and systemic therapy. Pulmonary administration of drugs bypasses the hepatic inactivation during first-pass metabolism in the liver. The most frequently used inhalation devices are pressurized metered dose inhalers and dry powder inhalers. They are used within the population who are capable to use it in correct way. Children population, especially infants, use nebulizers commonly because it allows taking the drug by normal breathing patterns. Different interfaces are used to provide inhaled doses of drug in children's population. Selection of excipients has an important role in production of inhalation formulations because they affect the velocity of release, efficacy of drugs and potential toxicity of pulmonary administration. Successfully commercialized inhalation drug devices confirmed their superior performance in respect to traditional oral dosage forms encouraging further research and development of existing and new therapy systems.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 11 figures, 7 tables and 28 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** Respiratory system, pulmonary drug delivery, children, inhalation formulations, interfaces used in pulmonary drug delivery to children, liposomes and Pulmosphere in inhalation formulations

**Mentor:** **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Research associate- postdoctoral fellow*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2015.